

DIE ADAPTATION DES RESTDARMES NACH EXPERIMENTELLER
PROXIMALER DÜNNDARMRESEKTION

Enzymhistochemische Untersuchungen

Hildegard Hultsch

1973

Aus dem Pathologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(Direktor: Professor Dr. H. Bredt)

Die Adaptation des Restdarmes nach experimenteller
proximaler Dünndarmresektion.

Enzymhistochemische Untersuchungen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Hildegard H u l t z s c h
aus Birkenfeld

Mainz 1973

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. R. Wolf

Referent: Prof. Dr. A. Schäfer

Korreferent: Prof. Dr. H. Bredt

Tag der mündlichen

Prüfung: 24.10.1973

Gesamtherstellung:



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN · AM KAPELLCHEN 1

TELEFON 06132/5711



I n h a l t

	Seite
I. Einleitung	1
II. Untersuchungen beim Menschen nach Darmresektionen	3
III. Bisherige Ergebnisse experimenteller Dünndarmresektionen	7
IV. Funktionen der untersuchten Enzyme	13
V. Material und Methode	15
VI. Eigene Ergebnisse	22
VII. Diskussion	29
VIII. Zusammenfassung	34
XI. Literaturverzeichnis	36



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554404_0033

I. Einleitung

Erst in den letzten Jahren wurden in mehreren histochemischen Arbeiten (DAWSON und PRYSE-DAVIES, 1963; JERVIS, 1963; KLEIN und Mitarbeiter, 1967; IWAI, 1969) Enzymverteilungen des Gastrointestinaltraktes beschrieben. Dabei wurde herausgestellt, daß im allgemeinen im Dünndarm ein starker Abfall der meisten Enzymaktivitäten von proximal nach distal zu finden ist und die Reaktionen im Colon häufig negativ verlaufen (RIECKEN, 1965).

Heute kann man durch verbesserte Methoden zur histochemischen Darstellung von Enzymen Rückschlüsse auf die Enzymaktivität entsprechend den Farbtintensitäten ziehen. Dabei ist zu beachten, daß diese semi-quantitative Methode sich nur im Vergleich unterschiedlicher Aktivitäten auswerten läßt (ZIMMERMANN, 1959; RASSNER, 1965). Absolute Wertungen können deshalb nicht gegeben werden. Trotzdem zeigt die histochemische Methode einige Vorteile gegenüber der biochemischen Messung, da man das Material mehrerer Tiere unter gleichen Bedingungen bearbeiten kann und das gesuchte Enzym im histologischen Schnitt an seinem normalen Platze anfärben kann.

Aufgabe dieser Arbeit ist, zu untersuchen, ob sich nach der Resektion des Hauptenzymträgers Jejunum die Enzymaktivitäten der distal gelegenen Dünndarmabschnitte verändern.

Folgende Enzyme werden dabei in verschiedenen Darmabschnitten und zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten qualitativ untersucht:

LAP-Leucinaminopeptidase

SHD-Succinodehydrogenase

LDH-Lactatdehydrogenase

G-6PDH-Glucose-6-Phosphatdehydrogenase

MAO-Monaminooxydase.

II. Untersuchungen beim Menschen nach Darmresektionen

Die Problematik der massiven Dünndarmresektionen und ihre Folgen für den Menschen tritt immer mehr in den Vordergrund, vor allem seit durch den technischen Fortschritt die Operationsresultate verbessert wurden.

HAYMOND (1935) gibt die häufigsten Ursachen an, die zur Gangraen oder Verlegung des Darmes führen und die die Indikation für ausgedehnte Dünndarmresektionen bestimmen. An erster Stelle stehen Volvolus und Knotenbildung, gefolgt von eingeklemmten Hernien, Thrombosen der Mesenterialgefäße, Erkrankungen der Organe des kleinen Beckens bei Frauen, Erkrankungen und Geschwülste des Darms und des Mesenterium, schwere Bauchtraumen, Tuberkulose des Dünndarms und als letzte Gruppe Adhaesionen. HAYMOND erwähnte nicht die Gruppe der Erkrankungen bei Säuglingen: Mekoniumileus und Atresien des Dünndarms.

Die gesamte Dünndarmlänge schwankt zwischen 270 und 948 cm (JORDAN, 1958 und ALEXANDRE, 1970), wobei man beachten muß, daß es sich um ein kontraktiles und sehr elastisches Organ handelt. Die Gesamtoberfläche des Dünndarms beträgt etwa $200 - 300 \text{ m}^2$ (HOLLENDER, 1970).

Unter massiven Dünndarmresektionen versteht man Resektionen von mehr als 200 cm oder 50 %. Diese Aussage wurde in einer Reihe von Untersuchungen bestätigt (SENN, 1888; FLINT, 1912; WILDEGANS, 1925 und PULLAN, 1959). ALEXANDRE (1970) definiert massive Dünndarmresektionen mit postoperativen digestiven bzw. allgemeinen Störungen, wobei im allgemeinen weniger als 2 m Restdünndarm stehen bleiben.

HAYMOND (1935) sammelte die bis dahin bekanntgewordenen Fälle von ausgedehnten Dünndarmresektionen und stellte dabei fest, daß bis zu 33 %ige Operationen den Patienten keine Schwierigkeiten bereiteten. 50 %ige Resektionen stellten die obere Grenze für die Sicherheit der Patienten dar.

Die erste ausgedehnte Dünndarmresektion wurde von KOEBERLE (1880) durchgeführt. Bei einer 22jährigen Frau wurden 205 cm Dünndarm reseziert. Dabei traten keine grösseren postoperativen Schwierigkeiten auf.

Den postoperativen Verlauf nach massiven Dünndarmresektionen kann man in 3 Phasen einteilen, wie es z.B. bei ALEXANDRE (1970), HOLLENDER (1970), PROYE (1970) und WINAWER (1969) angeführt worden ist. In der ersten Phase, die sich über 3 bis 4 Wochen erstreckt und etwa am 3. Tag postoperativ beginnt, treten schwere Durchfälle - bis zu zehnmal täglich - auf, die sich nach einigen Wochen auf 1 - 4 Stühle täglich vermindern. Die Patienten leiden dadurch unter einem ausgeprägten Wasser- und Elektrolytverlust und starker Abmagerung. Gleichzeitig entwickelt sich eine starke Magensafthypersekretion und Meteorismus.

Die zweite Phase läuft in den folgenden 6 Monaten nach der Operation ab. Die Patienten zeigen einen diskreten Glukosedefizit, einen mäßiggradigen Eiweißverlust und einen starken Fettverlust, der häufig bis zu einem Verlust von 80 % der Fettsäuren geht. Durch die massiven Fettstühle wird Kalzium zu unlöslichen Seifen gebunden. Dadurch zeigen die Patienten häufig eine Hypocalcaemie und eine daraus resultierende Tetanie. Es kann auch zu

einem Magnesiumdefizit kommen, wodurch pseudotetanische oder psychotische Zustandsbilder entstehen können. Die Resorption der Vitamine kann empfindlich gestört werden, so die Vitamin B 12-Aufnahme, wodurch megaloblastische Anämien resultieren können. Auch die Vitamin K und A-Aufnahme kann empfindlich gestört sein.

In der dritten Phase, die in weniger als einem Jahr erreicht wird, erholt sich der Patient und nimmt wieder an Gewicht zu. Er erreicht aber nicht mehr sein Normalgewicht, sondern ein Gewichtsgleichgewicht, das unter seinem früheren liegt.

ALTHAUSEN (1950) nimmt vier verschiedene Arten von Adaptationen nach ausgedehnten Resektionen an:

1. ein funktionelles Ansteigen der Resorptionskapazität,
2. eine anatomische Ausdehnung der übriggebliebenen Resorptionsfläche,
3. eine Übernahme der Resorptionsfunktionen durch das Colon und
4. einen Ausgleich durch ein angepasstes Körpergewicht.

Wenn man die Diarrhoen medikamentös nicht beherrschen kann, gibt es drei Möglichkeiten, durch operativen Eingriff eine Verlangsamung der Darmpassage herbeizuführen (LARRIEV, 1970):

1. Einfügen eines antiperistaltischen Darmstückes,
2. Einsetzen einer sero-muskulösen Klappe im Endileum oder
3. Herstellen einer Schlinge ohne Ende (Circuit sans fin).

Zur Senkung der Magensäure und gleichzeitigen Passageverlangsamung führt eine totale Vagotomie mit Pyloroplastik.

Die Resorption von Wasser und Natrium im Jejunum war bei Patienten mit ausgedehnter Dünndarmresektion beschleunigt (WEINSTEIN, 1969).

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, durch spezielle Diäten (L-Aminosäuren, Glukose, Mineralien und Vitamine) die schwierigen postoperativen Ernährungsprobleme zu handhaben (THOMPSON, 1969).

III. Bisherige Ergebnisse experimenteller Dünndarmresektionen

FLINT (1912) wies bei seinen Hunderversuchen nach, daß 50 % des gesamten Dünndarms ohne Schwierigkeiten entfernt werden können und die Tiere nach kurzzeitigem Gewichtsverlust und einer Zunahme der Ausscheidung von Stickstoff, Fetten und auch Kohlehydraten im Stuhl wieder normales Gewicht und normalen Stoffwechsel erreichen, wenn sie bei guter Diät (fettarm und reich an Kohlehydraten) gehalten werden. Die Versuchshunde überlebten auch eine 75 %ige Resektion. Die Tiere erreichten aber nicht mehr ihren normalen Gesundheits- und Gewichtszustand.

WILMORE (1969) fand bei Experimenten mit 10 Wochen alten Hunden (Beagle) gute Überlebenschancen und auch Wachstum bei parenteraler Ernährung nach 95 %iger Darmresektion, bei oraler Ernährung beschränkten sich die Überlebenszeiten auf bis zu maximal 6 Monate.

WILDEGANS (1925) führte an Hunden Resektionen von 70 - 80 % des Dünndarms durch. Gemessen an der Fett- und Stickstoffausscheidung erfolgt eine Kompensation. Auch scheinen Jejunum und Ileum in der Lage zu sein, sich gegenseitig zu ersetzen, wenn wenigstens 1/3 des Dünndarms erhalten bleibt. Die Valvula Bauhini hat eine sehr wichtige Funktion und sollte nach Möglichkeit erhalten bleiben. Sie dient als Ventil bei der Entleerung aus dem Ileum ins Colon. Bei ihrem Fortfall im Zuge grösserer Resektionen kommt es zu einer Sturzentleerung ins Colon und zu einer zu kurzen Verweildauer des Speisebreies im Dünndarm.

Eine kompensatorische Hypertrophie des Restdarms konnte nicht nachgewiesen werden, außer einer Dilatation des Lumens oberhalb der Resektionsstelle, die aber rein mechanisch und nicht als Kompensationsfolge erklärbar ist, da das Lumen des oberen Jejunum viel weiter ist als das des unteren Ileum.

In einer Versuchsserie mit 19 jungen Hunden zeigte CLATWORTHY (1952), daß 40 bis 80 % des Dünndarms unterhalb des Treitz'schen Bandes reseziert werden können, ohne daß das Wachstum und die Entwicklung der Jungtiere dadurch gestört wurde. Die Kompensation beruht anscheinend auf einer Resorptionsoberflächenvergrößerung und einer Abnahme der Motilität des Restdünndarms.

Bei Ratten können bis zu $\frac{2}{3}$ des Dünndarms reseziert werden, ohne daß es zu schwerwiegenden Gewichtsverlusten oder Defekten in der Resorption kommt. Auftretende Resorptionsstörungen bei Tieren mit distaler Resektion sind stärker ausgeprägt als bei proximaler Resektion, obwohl bei den proximalen Resektionen mehr resorbierende Oberfläche entfernt wurde. Auch wird die Passage des Darminhaltes bei Tieren mit distaler Resektion beschleunigt. Die Magenentleerung dagegen bleibt nach Dünndarmresektionen unverändert (REYNELL, 1956).

Auch BOOTH (1959) fand nach distalen Resektionen bei Ratten eine Beschleunigung der Passagezeit um das zwei- bis dreifache. Der Restdünndarm zeigte jedoch keine beweisbare Hypertrophie.

Nach proximalen Resektionen bei Hunden verlief die Passagezeit ähnlich wie beim Normaltier. Anatomisch zeigte sich jedoch eine mäßige bis starke Vergrößerung distal der Anastomose, die sowohl aus einer Hypertrophie der Mucosa als auch der Muskelschicht bestand (GRENIER, 1969).

Gleichzeitig mit der Zunahme des Lumens kommt es auch zu einer Hypertrophie und zahlenmäßigen Zunahme der Zotten und zwar sowohl im Jejunum als auch im Ileum, wie BOCHKOV (1959) bei Ratten nachweisen konnte.

Auch TILSON (1969) fand bei Ratten 2 Wochen postoperativ, sowohl im By-pass als auch im normalen Ileum eine Zottenhypertrophie, die aber nicht von einer intraluminalen Nahrungsbeladung oder teilweisen Obstruktion abhängig war.

SKALA (1969) konnte in einer Versuchsserie mit Ratten nicht nachweisen, daß die Hypertrophie der Zotten auch von einer morphologischen Veränderung der Mikrovilli gefolgt wird.

Wie WESER und HERMANDEZ (1971) bei Ratten nachweisen, nehmen Dicke, Durchmesser und auch die Zottenlänge im Restdünndarm nach Dünndarmresektion zu, wobei diese Kompensation im Ileum ausgeprägter als im Jejunum auftritt und ein zeitlich begrenztes Maximum von 4 Wochen nach der Resektion aufweist.

Auch die Zahl der Epithelzellen pro Zotte nimmt zu, was vermuten läßt, daß die Zottenlänge von der Hyperplasie der Epithelzellen abhängt (HANSON, 1971).

Normalerweise nehmen die Zotten in ihrer Länge im Verlauf des Dünndarms ab. Im oberen Duodenum sind sie dreimal so lang wie im terminalen Ileum. Nach Transposition von Ileumsegmenten ins Jejunum nahmen die Zottenlängen zu. Allerdings zeigten die Zotten von Jejunalsegmenten, die ins Ileum übertragen wurden, kaum einen Unterschied zu denen des Ileum.

ALTMANN (1970) nimmt nach Rattenversuchen an, daß die Länge der Zotten von der Umgebung beeinflusst wird und zwar wahrscheinlich durch die unterschiedliche Zusammensetzung des Chymus im Jejunum und Ileum; denn bei einer Übertragung von Duodenalsegmenten ins Ileum behalten die Zotten ihre normale Größe und die Ileumzotten nehmen an Länge zu. Die Faktoren, die das Wachstum der Villi unterstützen, befinden sich hauptsächlich im Pylorus- und Duodenalsekret, die Faktoren, die das Wachstum hemmen, im Chymus des Ileum.

DOWLING (1967) macht aufgrund von Rattenversuchen dagegen die verstärkte Nahrungsbeladung für die Hypertrophie des Ileum nach proximaler Resektion verantwortlich. Die kompensatorischen Änderungen treten in viel stärkerem Maße im Ileum nach proximaler Resektion als im Jejunum nach distaler Resektion auf, wobei makroskopisch ein gewisser Grad von Dilatation zu sehen ist. Die histologischen Untersuchungen zeigen, daß die Dünndarmerweiterung vorwiegend auf einer Mucosahypertrophie beruht. Außerdem scheint der Dünndarm fähig zu sein, seine resorptive Oberfläche bei Beanspruchung zu vergrößern. Nach Mengendiät und unterbrechendem Hungern konnte eine Zunahme der Dünndarmresorption gefunden werden, was einer funktionellen Steigerung der Mucosazellen entspricht (DOWLING, 1967).

Auch die Funktion des Magens scheint durch Dünndarmresektionen geändert zu werden, da die Entleerung aus dem Magen verlangsamt wird, wie es SKALA (1968) durch Rattenversuche nachweisen konnte. Die Peristaltik des Darmes nach Resektionen scheint von der Art der Anastomose abzuhängen, da NYGAARD (1967) bei Rattenversuchen herausfand, daß die Peristaltik bei Seit-zu-Seit-Anastomose gestört wird. Es kommt zu einer Stagnation und Ausweitung im Bereich der Anastomose und zwar umso mehr je länger die Anastomose ist. Nach ausgedehnten Resektionen bei Hunden werden schwere Störungen der Resorption, vor allem der Fette beobachtet (GRENIER, 1969). Anscheinend kommt es zu einer selektiven Resorption. Die Fettsäuren werden im Jejunum, die Neutralfette im Ileum resorbiert. Das Fettdefizit in der Resorption könnte auch mit der beschleunigten Passage nach den Operationen verknüpft sein.

Im Gegensatz zu den Arbeiten von REYNELL (1956) und NYGAARD (1966) bei Ratten, stellte GRENIER (1969) in seiner Versuchsserie mit Hunden fest, daß sich proximale Resektionen schlechter als die distalen Resektionen auswirken. Das Gewichtsdefizit nach distalen Resektionen war vorübergehend, während es nach proximalen Resektionen definitiv blieb. Das Hämoglobin bleibt nach proximalen ausgedehnten Resektionen unverändert, wird jedoch nach distalen Resektionen von 75 % leicht vermindert (NYGAARD, 1966).

Um die Passagezeit vom Magen zum Caecum zu verlängern, kann man ein antiperistaltisches Segment einsetzen, das wie eine physiologische Klappe wirkt. STAHLGREEN (1962) führte diese Versuche an Hunden durch. Dadurch nehmen die Verluste von Wasser, Fett und Stickstoff

ab und der Ernährungszustand bessert sich. Die besten Resultate wurden erzielt, wenn das anti-peristaltische Segment kurz war (DEPADT, 1970). Auch diese Versuche wurden an Hunden durchgeführt.

IV. Funktionen der untersuchten Enzyme

LAP: Das Enzym gehört zur Gruppe der Hydrolasen und ist im Mikrovillisaum der Enterozyten nachgewiesen worden. Es wird übereinstimmend vom mehreren Autoren als Membranzym beschrieben (SHNITKA, 1960; DAWSON und PRYS-DAVIES, 1963; FRIC und LOJDA, 1964; VOLLRATH, 1969). Seine Substrate sind Leucil-(Methoxy)-beta-naphthylamide, kleine Peptide mit endständiger Säuregruppe. Die Bürstensaumaminopeptidase katalysiert die Hydrolase und Verdauung dieser Peptide (LOJDA und Mitarbeiter, 1970).

SDH: Dieses Flavoproteid katalysiert im Krebszyklus die Oxydation der Bernsteinsäure zu Fumarsäure, wobei zwei Wasserstoffatome direkt auf die Atmungskette übertragen werden. Das Enzym bildet dadurch die wichtige Brücke zwischen dem letzten Schritt des Kohlehydratabbaus und der Atmungskette. Die SDH-Aktivität ist somit ein limitierender Parameter zur ATP-Synthese der Zelle (KARLSON, 1967).

LDH: Das Enzym katalysiert den letzten Schritt in der anaeroben Glykolyse. Es reduziert Pyruvat zu Laktat durch Oxydation des Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD). Damit steht das Pyridinnucleotid zur Katalyse der Triosedehydratierung wieder zur Verfügung. Die LDH-Aktivität ist so ein direkter Parameter, die anaerobe Glykolyse zu beurteilen (HIMMELHOCH, 1961; KARLSON, 1967).

G-6PDH: Das Enzym oxydiert Glucose-6-Phosphat am C₁-Atom durch Übertragung zweier H⁺-Atome auf NADP⁺ unter Bildung von 6-Phosphogluconsäure. Auf diesem Wege können aus Glucose Pentosen entstehen. Die G-6PDH-Aktivität weist auf die Bildung von NADPH⁺ und H⁺ hin, das bei Synthesereaktionen z.B. im Feststoffwechsel unentbehrlich ist, und auf die Pentosebildung, die im Nucleinsäurestoffwechsel gebraucht wird (KARLSON, 1967).

MAO: Das Enzym scheint außer in den Mitochondrien auch im Bürstensaum der Enterocyten vorzukommen. Erklärt wird die Lokalisation mit einer Entgiftungsfunktion für biogene Amine im Darm (EDER, 1957; DAVISON, 1958; SHNITKA, 1960; TUBA, 1961; IWAI, 1969). LOJDA und Mitarbeiter (1970) kommen zum gleichen Ergebnis, da sie in den Enterocyten eine viel höhere Aktivität finden als in den Hepatocyten.

V. Material und Methode

Die Untersuchungen wurden an weiblichen Ratten durchgeführt (Stamm FW 49). Die Tiere der I. Versuchsreihe wogen zum Zeitpunkt der Operation 240 - 270 g, die der zweiten Versuchsreihe 200 - 300 g. Alle Tiere wurden unter gleichen Bedingungen im gleichen Raum in Einzelkäfigen gehalten und hatten Futter (Altromin R 10 Mischfutter) und Wasser ad libidum. Die Tiere wurden bei normalem Tageslicht gehalten. Die Versuche wurden von August bis Oktober 1971 durchgeführt.

I. Versuchsreihe: Resektion von 25 cm des proximalen Jejunum.

Die Tiere wurden vor der Operation mit einer i.p. Injektion von Chloralhydrat 3,6 % (1 ml/100 g) narkotisiert. Nach einem Medianschnitt in der linea alba wurden etwa 25 cm des Dünndarms direkt unterhalb des Treitz'schen Bandes reseziert und die beiden Darmstümpfe mit einer End-zu-Endanastomose wieder verbunden. Die Bauchdecken wurden mit einer gemeinsamen Peritoneal- und Muskelnahrt und einer Hautnaht geschlossen. Zur Vermeidung von Infektionen und Verklebungen wurden 1 ml Tardomyocel-Emulsion und 3 ml physiologische NaCl-Lösung in die Bauchhöhle instilliert. Einen Tag nach der Operation wurde den Tieren wieder Wasser zugeführt, am 2. Tage wurde ihnen wieder Normalfutter ad libidum gegeben.

Die 40 Tiere der I. Versuchsreihe wurden in vier Gruppen von jeweils 10 Tieren geteilt. Jede Gruppe setzte sich aus 5 operierten Tieren und 5 Vergleichstieren zusammen. Jeder Gruppe wurden zu einem anderen

postoperativen Zeitpunkt jeweils um 16 Uhr, um tages-
rythmische Schwankungen zu vermeiden, die entsprechen-
den Darmabschnitte entnommen.

1. Gruppe - am 5. postoperativen Tag,
2. Gruppe - am 10. postoperativen Tag,
3. Gruppe - am 30. postoperativen Tag,
4. Gruppe - am 60. postoperativen Tag.

Die Darmstücke wurden in Chloralhydratnarkose immer
von der gleichen Person sowohl beim operierten, als
auch beim Vergleichstier, gleichzeitig an folgenden
Stellen entnommen:

Duodenum	- 1 cm caudal vom Pylorus,
proximales Jejunum	- nur beim Vergleichstier, da der entsprechende Darmabschnitt beim Versuchstier reseziert wurde.
distales Jejunum,	
proximales Ileum,	
distales Ileum	- unmittelbar cranial der Valvula Bauhini,
Colon ascendens	- unmittelbar caudal der Valvula Bauhini.

II. Versuchsreihe: Resektion von $2/3$ des proximalen
Dünndarms und Entnahme der ent-
sprechenden Darmabschnitte nach
60 Tagen.

In dieser Versuchsreihe wurde bei drei Ratten der
Dünndarm so ausgedehnt reseziert, daß die Länge des
Restileums vor der Bauhin'schen Klappe noch 10 - 15 cm
betrug. Zu jedem Versuchstier wurde bei je einem Kon-
trolltier an korrespondierender Stelle Darm entnommen:

Duodenum
unmittelbar nach der Anastomose,
mittleres Ileum,
unmittelbar vor der Valvula Bauhini,
Colon ascendens.

Die Resektion dieser zweiten Versuchsreihe wurde
dankenswerter Weise von Herrn Dr. Höhle durchgeführt.

Alle Darmabschnitte eines Tieres wurden sofort nach
der Entnahme mit Kohlensäureschnee auf einen Kryostat-
tisch aufgefroren und im Gerät (SLEE) mit einer
Schnittdicke von 16μ geschnitten. Die Schnittrich-
tung erfolgte senkrecht zu den Darmlumina, so daß
jedes Präparat alle Darmabschnitte enthielt und bei
den histochemischen Färbemethoden gleichen Bedingungen
ausgesetzt war.

‘
.
.
‘
.

Methode der Auswertung:

Zur Auswertung der enzymhistochemischen Präparate wurden jeweils korrespondierende Darmabschnitte eines Versuchstieres und eines Kontrolltieres miteinander verglichen. Dabei wurde die Stärke des enzymhistochemischen Reaktionsausfalles nach folgender histochemisch allgemein üblichen Graduierung bewertet:

(+)	- sehr schwache, nicht eindeutig spezifische Reaktion,
+	- schwache, aber eindeutig spezifische Reaktion,
+ - ++	- schwach bis mittelstark positiv,
++	- mittelstark positiv,
++ - +++	- mittelstark bis stark,
+++	- stark positiv,
>+++	- sehr stark gefärbt.

Für jeden Darmabschnitt wurden pro Tier 5 Schnitte angefertigt. Da sich bei der Auswertung zeigte, daß bei exakt gleicher Schnittdicke im enzymhistochemischen Reaktionsausfall keine Unterschiede vorhanden waren, wird in den Übersichtstabellen pro Darmabschnitt und Tier jeweils nur eine Bewertungsstufe angegeben.

Übersichtstabellen über die Stärke des histochemischen Reaktionsausfalles in korrespondierenden Darmabschnitten von Versuchs- und Kontrolltieren. Die Anzahl der Versuchstiere entspricht der Anzahl der Einstufungen.

Tab. 1: Glucose-6-Phosphatdehydrogenase I. Versuchsreihe

Lokali- sation	5 Tage nach Resektion		10 Tage nach Resektion		30 Tage nach Resektion		60 Tage nach Resektion	
	V	K	V	K	V	K	V	K
Duodenum	2+ 3+-----	2+ 3+-----	2+ 3+----- 3+----- 4+-----	2+ 3+----- 4+-----	2+ 3+----- 4+-----	2+ 3+----- 4+-----	2+ 3+----- 4+-----	2+ 3+----- 4+-----
Unmittelbar nach der Anastomose	3+ 2+-----	5+ -----	4+ 2+----- 3+-----	4+ 2+----- 3+-----	4+ 2+----- 3+-----	(+) 4+ -----	(+) 2+ -----	4+ -----
Mittlerer Restdarm	5+ -----	(+) 2(+)- 2+	2(+)- 4+	3(+)- 3+	2(+) 3+	3(+) 2(+)-	2(+) 2+	(+) 3(+)-
Unmittel- bar vor der Val. Bauhini	3(+) 2(+)-	5(+) -----	4(+) 2(+)-	5(+) (+)-	5(+) -----	4(+) (+)-	4(+) -----	4(+) -----
Colon ascendens	5(+) -----	5(+) -----	6(+) -----	6(+) -----	5(+) -----	5(+) -----	4(+) -----	4(+) -----

Tab. 2: Monaminoxidase

I. Versuchsreihe

Lokali- sation	5 Tage nach Resektion		10 Tage nach Resektion		30 Tage nach Resektion		60 Tage nach Resektion	
	V	K	V	K	V	K	V	K
Duodenum	2+ 3+-----	5+ -----	2+ 4+-----	3+ 3+-----	2+ 3+-----	5+ -----	2+ 4+-----	6+ -----
Unmittelbar nach der Anastomose	2+ 3+-----	5+ -----	2+ 4+-----	3+ 3+-----	2+ 3+-----	5+ -----	2+ 4+-----	6+ -----
Mittlerer Restdarm	4+----- +-----	5+ -----	2+----- 3+-----	5+ -----	4+----- +-----	5+ -----	2+----- 4+-----	6+ -----
Unmittel- bar vor der Val. Bauhini	3+----- 2+-----	5+ -----	2+----- 4+-----	5+ -----	2+----- 3+-----	5+ -----	2+----- 4+-----	4+ 2+-----
Colon ascendens	2+----- 2+----- 1+-----	2(+) 3(+)-	(+) 3+----- +-----	3(+) 3+-----	+----- 2+----- 4+-----	4(+) (+)-	(+)- +----- 4+-----	2(+) (+)- 1+-----

V = Versuch
K = Kontrolle

Tab. 3: Leucinaminopeptidase

I. Versuchsreihe

Lokali- sation	5 Tage nach Resektion		10 Tage nach Resektion		30 Tage nach Resektion		60 Tage nach Resektion	
	V	K	V	K	V	K	V	K
Duodenum	5++	5++	5++	5++	5++	5++	5++	5++
Unmittelbar nach der Anastomose	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++
Mittlerer Restdarm	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++
Unmittel- bar vor der Val. Bauhini	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++
Colon ascendens	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 4: Succinodehydrogenase und
Lactatdehydrogenase

I. Versuchsreihe

Lokali- sation	5 Tage nach Resektion		10 Tage nach Resektion		30 Tage nach Resektion		60 Tage nach Resektion	
	V	K	V	K	V	K	V	K
Duodenum	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++
Unmittelbar nach der Anastomose	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++
Mittlerer Restdarm	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++
Unmittel- bar vor der Val. Bauhini	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++
Colon ascendens	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++	5+++

V = Versuch
K = Kontrolle

Tab. 5: II. Versuchsreihe

Lokali- sation	G-6-PDH		MAO		LDH		SDH		LAP	
	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K
Duodenum	3+++	3+++	3+-++	3++	3+++	3+++	3+++	3+++	3++	3++
Unmittelbar nach der Anastomose	++ 2+-++	3+-	2++ +-++	3++	3+-++	3+-++	3+-++	3+-++	3+-++	3+-++
Mittlerer Restdarm	+ ++ +-++	3+	+-++ 2++	3+-++	3+-++	3+-++	3+-++	3+-++	3+-++	3+-++
Unmittel- bar vor der Val. Bauhini	+ 2+-++	3+	+-++ 2++	3+	3++	3++	3++	3++	3+-++	3+-++
Colon ascendens	(+)-+ 2+	3(+)	+- 2+-++	3(+)	3++	3++	3++	3++	-	-

V = Versuch
K = Kontrolle



Histochemische Methoden:

Leucin-aminopeptidase

Methode nach NACHLAS, CRAFTORD und SELIGMAN (1957)

Inkubation: 90 Min. bei 37 Grad C

Inkubationslösung: 8 mg Leucin-b-naphthylamid HCL...	1 ml
Acetatpuffer...pH 6,5.....	10 ml
0,85 % NaCl.....	8 ml
0,02 m KCN.....	1 ml
Echtblausalz B.....	10 mg
	pH 6,5 20 ml

Nachbehandlung:

2 Min. mit physiologischer Kochsalzlösung spülen

2 Min. in 0,1 m Kupfersulfatlösung spülen

1 Min. mit physiologischer Kochsalzlösung nachspülen

Eindecken mit Kaisers Glycerin-Gelatine

Succino-dehydrogenase

Methode nach NACHLAS und Mitarbeiter (1957)

Inkubation: 2 Std. bei 37 Grad C

Inkubationslösung: filtrieren und auf 37°C erwärmen

0,2 m Na-Succinat.....	10 ml
0,2 m Phosphatpuffer..pH 7,0....	10 ml
Nitro Blue Tetrazolium	
10 mg ad 10 ml H ₂ O.....	10 ml
Ca-Chlorid 0,03 m.....	0,2 ml
Al-Chlorid 0,01 m.....	0,8 ml
Na-HCO ₃ 0,6 m.....	2,0 ml
	pH 7,6 33,0 ml

Spülen in aqua dest; Fixierung: 24 Std. in 4 % neutr.

Formol, 5 Min. 15 % Alkohol, spülen in Wasser, eindecken mit Kaisers Glycerin-Gelatine

Lactat-dehydrogenase

Methode nach NACHLAS, WALTER und SELIGMAN (1958)

Inkubation: 90 Min. bei 25 Grad C

Inkubationslösung: DPN.....	25 mg/5 ml H ₂ O.....	1,5 ml
Nitro BT.....	25 mg/5 ml H ₂ O....	1,5 ml
Phosphatpuffer...pH 7,4.....		5,0 ml
0,5 m Natrium Lactat.....		3,0 ml
Aqua bidest.....		4,0 ml
	pH 7,4	15,0 ml

1 Min. in 1 % HCl spülen; Fixierung: 24 Std. in 4 %
neutr. Formol, abspülen in aqua dest, eindecken mit
Kaisers Glycerin-Gelatine.

Glucose-6-Phosphatdehydrogenase

Methode nach RUDOLPH und KLEIN (1964)

Inkubation: 45 Min. bei 37 Grad C

Inkubationslösung: filtrieren und auf 37°C erwärmen

Di-Na-Glucose-6-Phosphat....	10,0 mg
TPN (Natriumsalz).....	12,5 mg
0,2 m Tris-Puffer..pH 7,2...	10,0 ml
1 % Nitro Blue Tetrazolium...	5,0 ml
Aqua dest.....	10,9 ml
	pH 7,2
	30,0 ml

Fixierung: 24 Std. in 4 % neutralem Formol, spülen in
aqua dest. und eindecken mit Kaisers Glycerin-Gelatine.

Monoamino-dehydrogenase

Methode nach GLENNER, BURTNER und BROWN (1957)

Inkubation: 2-3 Std. bei 37 Grad C

Inkubationslösung: filtrieren und auf 37°C erwärmen

Tryptaminhydrochlorid.....	75,0 mg
Na-Sulfat...120 mg/50 ml H ₂ O.....	5,0 ml
Nitro Blue Tetrazolium.....	15,0 mg
0,1 m Phosphatpuffer..pH 7,6.....	15,0 ml
Aqua dest.....	30,0 ml
pH 7,6	65,0 ml

Nachbehandlung: 2 Min. spülen in fließendem Wasser;

Fixierung: 24 Std. in 4 % neutralem Formol, spülen in
aqua dest, eindecken mit Kaisers Glycerin-Gelatine.

VI. Eigene Ergebnisse:

A. Morphologische Veränderungen am Darm nach Resektion

Makroskopisch war bei allen untersuchten Tieren, besonders bei denen der zweiten Versuchsreihe, der restliche Dünndarm sowohl vor als auch hinter der Anastomose im Vergleich zu den Kontrolltieren deutlich erweitert. Bei keinem der Versuchstiere war es zu einer Stenose im Bereich der Anastomose gekommen, so daß die Erweiterung des proximalen Dünndarms nicht Ausdruck eines Subileus ist. Bei einigen Tieren traten postoperativ mäßiggradige Durchfälle auf. Bei einzelnen Tieren der I. und II. Versuchsreihe bestanden im Bereich der Anastomose geringfügige Verklebungen zwischen visceralem und parientalem Peritoneum. Bei den Tieren, die zur Auswertung gelangten, lag keine frische oder abgelaufene Peritonitis vor. Das Körpergewicht der Tiere verhielt sich folgendermaßen: die Tiere, die 5 und 10 Tage nach der Operation untersucht wurden, wiesen einen Gewichtsverlust von 10 - 20 g auf. Die Tiere, die 30 und 60 Tage nach der Operation untersucht wurden, wiesen eine Gewichtszunahme von 30 - 40 g bzw. 60 - 80 g auf.

Mikroskopisch steht im Vordergrund der Veränderungen eine Verlängerung der Zotten, die im Vergleich zu den Kontrolltieren wesentlich schlanker werden. Der Durchmesser der Zotten bei den resezierten Tieren ist durchweg geringer als bei den Kontrolltieren (Abb. 2 und 3).

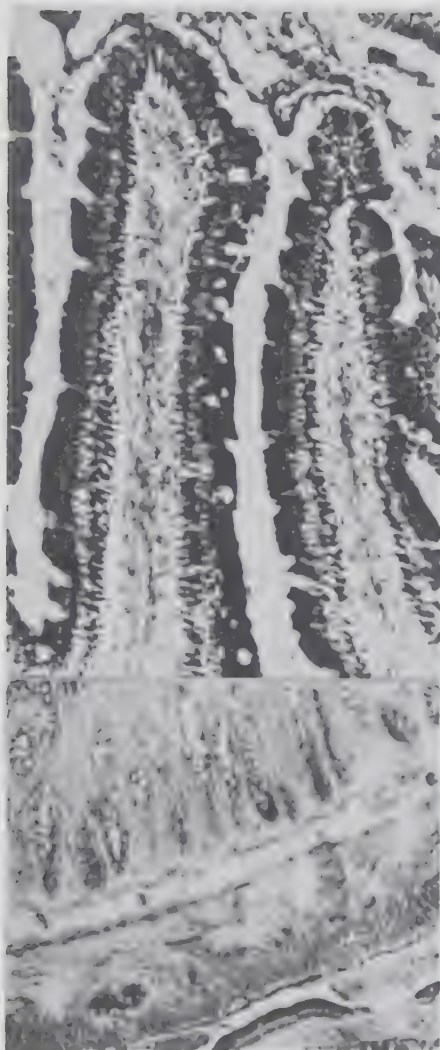


Abb. 1a und b: Darstellung der G-6PDH in einer Duodenalzotte (a) und in der Muscularis propria mit Plexus myentericus (b) eines Kontrolltieres bei stärkerer Vergrößerung. Vergr. 90 x (a) und 115 x (b).

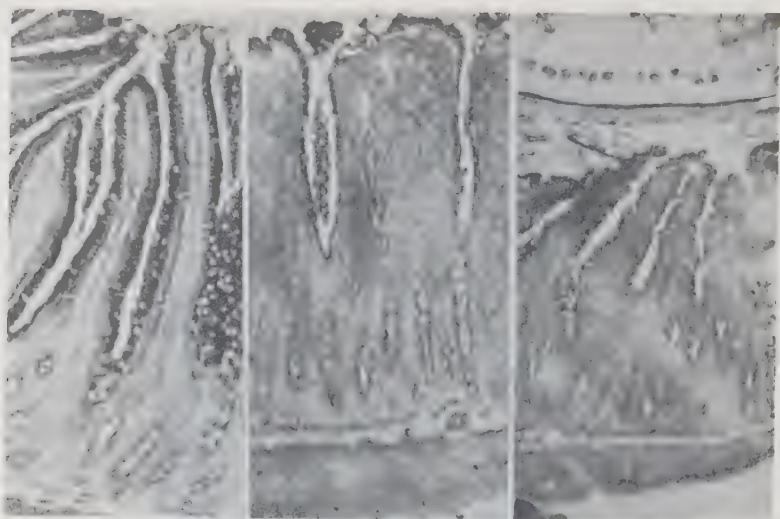


Abb. 2a - c: Darstellung der G-6PDH bei einem Kontrolltier im Duodenum (a), dem unmittelbar hinter der Anastomose eines Versuchstieres des Versuchs II korrespondierenden Darmabschnitt (b) und unmittelbar vor der Bauhin'schen Klappe (c). Vergr. 90 x (vergl. mit Abb. 3a - c).

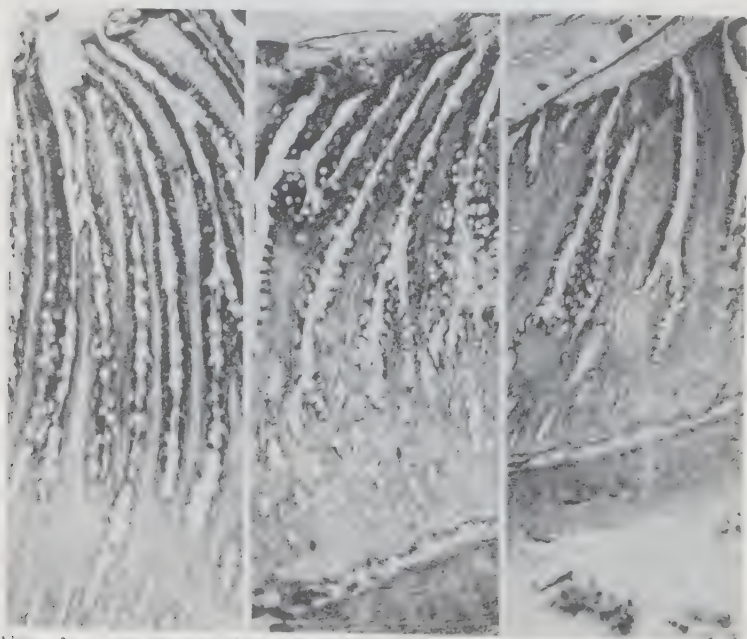


Abb. 3a - c: Darstellung der G-6PDH bei einem Versuchstier der II. Versuchsreihe im Duodenum (a), unmittelbar hinter der Anastomose (b) und unmittelbar vor der Bauhin'schen Klappe (c). Vergr. 90 x (vergl. mit Abb. 2a - c).

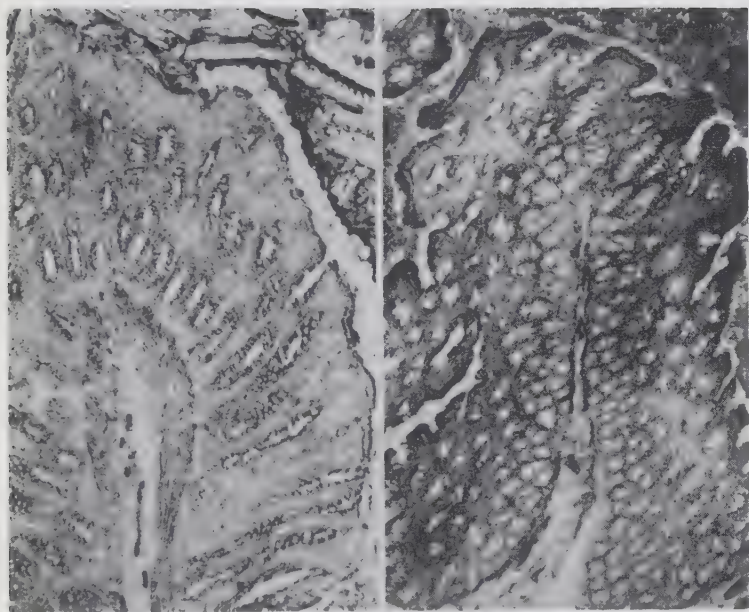


Abb. 4a und b: Darstellung der G-6PDH im Colon ascendens von einem Kontrolltier (a) und einem Versuchstier der II. Versuchsreihe (b). Vergr. 90 x.

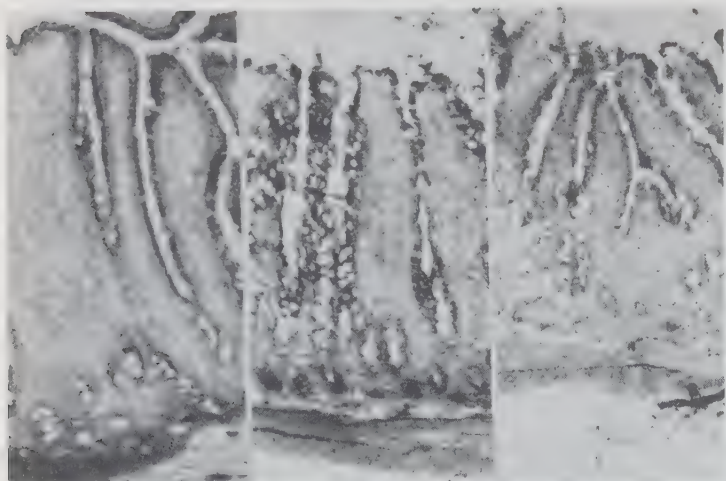


Abb. 5a - c: Darstellung der MAO bei einem Kontrolltier im Duodenum (a), dem unmittelbar hinter der Anastomose eines Versuchstieres des Versuchs II korrespondierenden Darmabschnitt (b) und unmittelbar vor der Bauhin'schen Klappe (c). Vergr. 90 x (vergl. mit Abb. 6a - c).

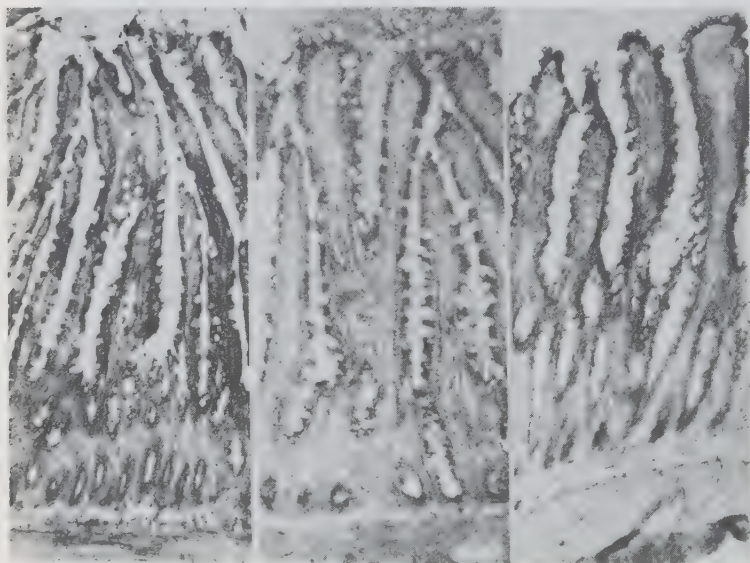


Abb. 6a - c: Darstellung der MAO bei einem Versuchstier der II. Versuchsreihe im Duodenum (a), unmittelbar hinter der Anastomose (b) und unmittelbar vor der Bauhin'schen Klappe (c). Vergr. 90 x (vergl. mit Abb. 5a - c).

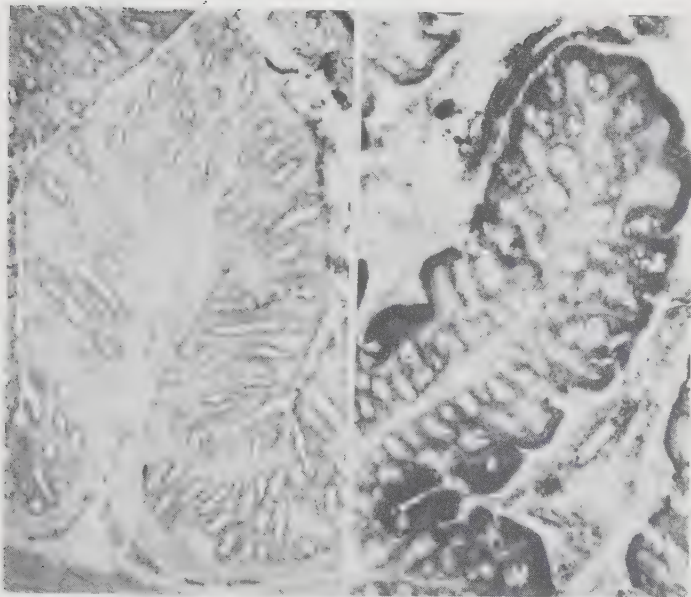


Abb. 7a und b: Darstellung der MAO im Colon ascendens bei einem Kontrolltier (a) und einem Versuchstier der II. Versuchsreihe (b). Vergr. 90 x



B. Enzym-histochemische Ergebnisse

Glucose-6-Phosphatdehydrogenase

Histochemische Verteilung

Kontrolltiere:

Es finden sich feingranulierte, tiefblaue Formazan-niederschläge, die in den Epithelzellen des Duodenum eine charakteristische Lokalisation zeigen: eine breite Aktivitätszone oberhalb des Zellkerns und ganz schmale paranukleäre Aktivitätsbrücken. Der Zellkern ist ausgespart. Zur Zottenbasis hin schwächt sich die Reaktion ab und ist in den Epithelzellen der Krypten nur noch schwach positiv. Auch entlang der glatten Muskelfasern der Muskularis zeigt sich eine schwach positive Reaktion, im Zottenstroma eine faserförmige schwach positive Reaktion, wahrscheinlich entlang glatter Muskelfasern. Der Plexus myentericus und der Plexus submucosus sind etwas stärker positiv als die Muscularis (Abb. 1a und b). In den einzelnen Darmabschnitten wird die histochemische Aktivität der Epithelzellen von proximal nach distal kontinuierlich schwächer, wobei sich vor allem die Aktivität an der Basis der Epithelzellen abschwächt. Im unteren Ileum und im Colon findet sich nur noch eine schwach positive Reaktion. Die Stärke des Reaktionsausfalles in der Muscularis und im Zottenstroma ist in den verschiedenen Darmabschnitten etwa gleich stark (Abb. 2a - c).
Siehe Tab. 1.

I. Versuchsreihe:

Bei den Versuchstieren ändert sich die topochemische Verteilung der Formazanniederschläge im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht. Auch in der histochemischen Aktivität bestehen keine Unterschiede zwischen Versuchstieren und Kontrolltieren bei korrespondierenden Darmabschnitten zu keinem Untersuchungszeitpunkt.

Siehe Tab. 1.

II. Versuchsreihe:

Beim Vergleich korrespondierender Darmabschnitte besteht bei einem Versuchstier und dem entsprechenden Kontrolltier an allen Dünndarmabschnitten kein Unterschied. Bei den übrigen beiden Versuchstieren stimmt das Duodenum mit den Kontrolltieren überein. In den anderen Dünndarmabschnitten ist die Reaktion bei den Versuchstieren gegenüber den Kontrolltieren gering bis mäßig gesteigert. Im Colon ascendens ist bei allen Versuchstieren die Reaktion gering gesteigert (Abb. 2, 3 und 4).

Siehe Tab. 5.

MAO

Histochemische Verteilung

Kontrolltiere:

Bei den Kontrolltieren zeigen die Formazannieder-schläge etwa die gleiche Topik wie bei den anderen Dehydrogenasen. So kann man in den Zottenepithelien eine breite supranukleäre Aktivitätszone von einer schmalen infranukleären Aktivitätszone abgrenzen, wobei die Kerne ausgespart sind. Im Dünndarm reagieren die Zottenepithelien etwas stärker positiv als die Epithelzellen der Krypten.

In den verschiedenen Dünndarmabschnitten fällt die Reaktion in den Zottenepithelien etwa gleich stark aus. Das Epithel des Colon ist deutlich schwächer positiv, etwa von gleicher Stärke wie die Kryptenepithelien des Dünndarms. Die glatten Muskelfasern zeigen eine deutlich positive Reaktion, und die Plexus heben sich gegenüber der Muscularis durch eine noch stärkere Anfärbung deutlich hervor (Abb. 5a - c und 7a).

Siehe Tab. 2.

I. Versuchsreihe:

Bei den Versuchstieren ist die Reaktion im Restdarm deutlich verstärkt: im Duodenum sind die Unterschiede meistens nur gering, im oberen und unteren Ileum etwas stärker und im Colon sehr deutlich. Diese Unterschiede sind bei den Versuchstieren bereits am 5. Tage nach der Operation ausgeprägt und verstärken sich bis zum 60. Versuchstag nicht.

Siehe Tab. 2.

II. Versuchsreihe:

Aus den korrespondierenden Darmabschnitten ist zu entnehmen, daß auch in der zweiten Versuchsreihe Unterschiede in der Stärke des histochemischen Reaktionsausfalles zwischen Versuchstieren und Kontrolltieren vorhanden sind. Diese sind vor allem im untersten Ileum unmittelbar vor der Valvula Bauhini und noch deutlicher im Colon ascendens ausgeprägt (Abb. 5, 6 und 7).

Siehe Tab. 5.

SDH und LDH

Histochemische Verteilung

Kontrolltiere:

Beide Enzyme zeigen eine identische histochemische Topik, sowohl in den Zellen als auch in verschiedenen Darmabschnitten. Die SDH und die LDH zeigen die stärkste histochemische Verteilung in den Epithelzellen, und zwar sowohl in denen der Zotten als auch der Krypten. In den verschiedenen Darmabschnitten bleibt die Reaktion gleich stark. Die Topik der dunkelblauen, feingranulären Formazanniederschläge entspricht in den Epithelzellen einer breiten supranukleären Aktivitätszone, einer schmalen infranukleären Aktivitätszone und ganz schmalen paranukleären Aktivitätsbrücken. Diese Aktivitätszonen sind in den Epithelien der Krypten etwas schwächer ausgeprägt als in den Zottenepithelien. Außerdem zeigen die SDH und LDH eine sehr deutlich positive Reaktion in den glatten Muskelfasern der Muscularis mucosae und der Muscularis propria.

Eine geringgradige faserförmige Reaktion ist auch im Zottenstroma vorhanden. Sowohl der Plexus submucosus als auch der Plexus myentericus sind durch eine deutlich positive Reaktion gekennzeichnet. In den Epithelzellen des Colon entspricht die histochemische Aktivität etwa der der Krypten des Dünndarms. Siehe Tab. 4.

I. und II. Versuchsreihe:

Sowohl in der I. als auch in der II. Versuchsreihe verändert sich die topochemische Verteilung der SDH und LDH im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht. Wesentliche Unterschiede in der Stärke des Reaktionsausfalles sind nicht nachweisbar. Siehe Tab. 4 und 5.

LAP

Histochemische Verteilung

Kontrolltiere:

Die LAP zeigt eine tiefblaue, feingranuläre Reaktion in den Oberflächenepithelien der Zotten. Die Kryptenepithelien sowie das Colon sind immer negativ.

In den Zottenepithelien findet sich die stärkste Reaktion im Bereich des Mikrovillisaumes und unmittelbar oberhalb des Zellkernes im Bereich des Golgiapparates. Auch an der Basalmembran erkennt man gelegentlich eine schwach positive Reaktion. In den verschiedenen Dünndarmabschnitten ist die Reaktion in etwa gleich stark. Von der Zottenspitze bis zur Zottenbasis schwächt sich die Reaktion nur geringgradig ab und ist auch noch in den Epithelzellen am Eingang zu den Krypten deutlich positiv. Im Zottenstroma findet sich eine diffuse, feingranuläre Reaktion. Gelegentlich ist die Reaktion in den Epithelien unmittelbar in der Zottenspitze etwas schwächer ausgeprägt als in der Spitze. Siehe Tab. 3.

I. und II. Versuchsreihe:

Der Vergleich korrespondierender Darmabschnitte von Versuchstieren und Kontrolltieren zeigt in keinem Falle eine Veränderung der Intensität des histochemischen Reaktionsausfalles. Eine Veränderung der topochemischen Verteilung ergibt sich insofern, als bei den Versuchstieren die positive Reaktion in den Zottenepithelien meist nicht ganz bis zur Zottenbasis reicht. In den Epithelzellen selbst ergibt sich bei Versuchs- und Kontrolltieren die gleiche topochemische Verteilung der Farbstoffpräzipitate. Im Duodenum der Versuchstiere der I. Versuchsreihe, außer bei den 5-Tage Tieren, ist die Reaktion im Bereich der Zottenspitze etwas schwächer als bei den Kontrolltieren. Siehe Tab. 3 und 5.

VII. Diskussion

In einer Versuchsserie mit jungen Hunden zeigte CLATHWORTHY (1952), daß bis zu 80 %ige Dünndarmresektionen durchgeführt werden können, ohne Wachstum und Entwicklung der Jungtiere zu stören. Die Kompensation des Restdünndarms beruht anscheinend einerseits auf einer Resorptionsoberflächenvergrößerung, andererseits in einer Abnahme der Motilität. Auch SKALA (1958) beobachtete Motilitätsveränderungen.

Nach Dünndarmresektionen verlangsamte sich bei Ratten die Magenentleerung, andererseits kam es zu einer ausgeprägten Zottenhypertrophie. Diese Zottenhypertrophie wurde von mehreren anderen Autoren während ihrer Versuchsreihen gefunden (BOOTH et al., 1959; DOWLING, 1967; TILSON, 1969; WILMORE und Mitarbeiter, 1971).

Auch die Zottenlänge und die Weite des Lumens vergrößerten sich nach Resektionen (WESER und HERNANDEZ, 1971; DOWLING und BOOTH, 1967).

Außer der Zottenhypertrophie wies BOCHOV (1959) bei Ratten noch eine zahlenmäßige Zunahme der Zotten nach, und zwar sowohl im Jejunum als auch im Ileum. PORUS (1965) zeigte nach Dünndarmbiopsien beim Menschen, daß zwar einerseits bei distalen Resektionen kein Beweis für eine Zottenhypertrophie erbracht werden konnte, andererseits aber die Epithelzellen um etwa 22 % zunehmen, und zwar lagen die Mucosazellen enger und zahlreicher an der Zottenoberfläche als diejenigen der Kontrollpersonen.

HANSON und OSBORNE (1971) zeigten in ihrer Arbeit, daß die Migrationsrate nach Resektionen erheblich zunahm.

Auch bei den eigenen Untersuchungen wurde eine mäßig-gradige Vergrößerung des Lumens beobachtet. Auffallend war die Verlängerung und besonders die Verschmälerung der Zotten. Diese ausgeprägte Verlängerung und Verschmä-

lerung der Zotten könnte als funktionelle Anpassung gedeutet werden, in dem Sinne, daß der Resorptionsweg von der Epitheloberfläche zur Kapillare und zum zentralen Chylusgefäß durch eine schmale Zotte erheblich verkürzt wird, so daß in gleicher Zeiteinheit mehr resorbiert werden könnte.

DAWSON und PRYSE-DAVIES (1963) beschreiben die LAP als ein Desmoenzym, das im Mikrovillisaum der Enterozyten nachgewiesen werden kann. Die LAP hydrolysiert wahrscheinlich kleine Peptide (CRANE, 1968; EICHHOLZ, 1969; LOJDA und Mitarbeiter, 1970).

Die größte Aktivität des LAP findet sich im mittleren Drittel des Zottenepithels, während Zottenbasis und Spitze demgegenüber eine schwächere Reaktion zeigen. In den Lieberkühn'schen Krypten fanden JOS und Mitarbeiter (1967) schwache bis negative histochemische Reaktionen, die am Übergang von der Krypte zur Zotte stark zunehmen.

Dieser Aktivitätsanstieg ist Ausdruck einer intrazellulären Ausdifferenzierung der Zellorganellen und des Enzymgehaltes (KLEIN und Mitarbeiter, 1967; PEARSE und RIECKEN, 1967).

Durch ihre unterschiedliche Enzymaktivität können einzelne Darmabschnitte auf ihre Verdauungsfunktion hin festgelegt werden. So beschreiben FRIC und LOJDA (1964) einen Patienten mit primärem Malabsorptionssyndrom, bei dem eine LAP-Abnahme im Jejunum beobachtet werden konnte. Sowohl bei der Ratte als auch beim Menschen fehlt die LAP in der Magenschleimhaut (SHNITKA, 1960; KLEIN und Mitarbeiter, 1967; PEARSE und RIECKEN, 1967).

Auch das Colon der Ratte zeigt keine Aktivität, demgegenüber konnten im menschlichen Colonepithel histochemische Reaktionen nachgewiesen werden (SHNITKA, 1960; IWAI, 1969).

Die vier bearbeiteten Dehydrogenasen haben im Stoffwechsel die gemeinsame Funktion der Oxydation, und auch ihre intrazelluläre Verteilung ähnelt sich stark. Ihre Hauptlokalisation liegt in den Mitochondrien (DAWSON und PRYSE-DAVIES, 1963; PEARSE und RIECKEN, 1967; IWAI, 1969; LOJDA und Mitarbeiter, 1970), außer daß die MAO auch im Bürstensaum der Enterozyten lokalisiert zu sein scheint (IWAI, 1969). Die Verteilungsmuster der Aktivität in den einzelnen Darmabschnitten ist jedoch unterschiedlich. Die Enzyme zeigen eine typische Dreistreifung des Epithels, wobei die supra- und infranukleären Aktivitätsstreifen durch einen helleren, negativen Streifen getrennt werden, der die ungefärbten Kerne darstellt (IWAI, 1969; VOLLRATH, 1969; LOJDA und Mitarbeiter, 1970).

Bei den eigenen Untersuchungen ergaben sich bei der SDH, LDH und LAP bei der ersten und zweiten Versuchsreihe nach Resektionen keine wesentlichen, bei der G-6PDH geringe Unterschiede zu den Kontrolltieren. Zu unterschiedlichen postoperativen Zeitpunkten konnten keine weiteren Unterschiede gefunden werden. Demgegenüber zeigt die MAO am Restdarm in der ersten Versuchsreihe deutlich verstärkte Reaktionen, die vom Duodenum absteigend bis zum Colon an Intensität zunehmen, und zwar unabhängig vom postoperativen Zeitpunkt.

Auch in der zweiten Versuchsreihe wurden Unterschiede in der Stärke des histochemischen Reaktionsausfalles zwischen Kontrolltieren und Versuchstieren gefunden, die vor allem im untersten Ileum direkt vor der Valvula Bauhini und noch deutlicher im Colon ascendens ausgeprägt sind. Diese deutliche Aktivitätssteigerung könnte im Hinblick auf eine Entgiftungsfunktion der MAO zu

sehen sein und zeigt u.U. einen verstärkten Abbau biogener Amine an, die in einem verkürzten Darm möglicherweise in höherer Konzentration auftreten, so daß an eine substratinduzierte Aktivitätssteigerung gedacht werden kann.

Wenn auch nicht alle Dehydrogenasen eine Veränderung bei den lichtmikroskopischen Untersuchungen zeigen, so ist in den Epithelzellen des Restdünndarms nach ausgedehnten Resektionen doch eine ultrastrukturelle Veränderung nachzuweisen, die auf eine gesteigerte Resorptionsleistung der Einzelzelle zurückzuführen sein könnte (SCHÄFER, 1972). Dabei scheint in den verbliebenen proximalen Anteilen des Darmes vor allem die Fettresorption verstärkt zu sein, während im distalen Ileum keine wesentliche Fettresorption nach Resektion festgestellt werden konnte.

Zur Frage der Adaptation der Enzymaktivität der Restschleimhaut nach proximaler Dünndarmresektion liegen in der Literatur widersprüchliche Befunde vor. So zeigen die histochemischen Untersuchungen von DOWLING und BOOTH (1967) und WESER und PO (1968) keine Steigerung von Enzymaktivität. Demgegenüber fanden RODGERS und BOCHENEK (1970) nach Jejunektomie nicht nur eine Steigerung der Veresterung von Ölsäure im Ileum der Ratte, sondern auch eine Aktivitätssteigerung von zwei veresternden Enzymen. TILSON und Mitarbeiter (1971) fanden eine Steigerung der histochemischen Aktivität der unspezifischen Esterase nach proximaler Darmresektion. Eine Steigerung der Aktivität der Na-K-ATP-ase in Homogenaten der Ileumschleimhaut nach Resektion konnten TILSON und WRIGHT (1971) nachweisen.

Daß nicht bei allen Dehydrogenasen eine Steigerung der histochemischen Aktivität gefunden werden konnte, könnte darauf beruhen, daß bei histochemischen Untersuchungen im wesentlichen Desmoenzyme, also strukturegebundene Enzyme, nicht aber Lyoenzyme erfaßt werden. So kann aus histochemischen Untersuchungen über eine Aktivitätsänderung der leicht löslichen Lyoenzyme keine Aussage gemacht werden.

Sowohl bei den Untersuchungen aus der Literatur als auch bei eigenen Untersuchungen kann man abschließend feststellen, daß die Adaptation der Funktion des Restdarmes verschiedenen Mechanismen unterliegt. Auf der einen Seite imponieren die morphologischen Veränderungen des Darmes, die sowohl makroskopisch als auch lichtmikroskopisch und ultrastrukturell nachzuweisen sind und zu einer Vergrößerung der resorbierenden Oberfläche und der Transportkapazität führen. Andererseits fallen Veränderungen der Chemodifferenzierung der Darmschleimhaut auf, die bei den hier dargestellten Enzymen vor allen Dingen bei der MAO enzymhistochemisch nachweisbar sind. Daneben spielt sicher auch die Veränderung der Darmpassage eine Rolle. Nach den Ergebnissen der Literatur und denen der eigenen Untersuchungen setzen anscheinend die verschiedenen Kompensationsmöglichkeiten nicht gleichzeitig sondern stufenweise ein, in Abhängigkeit zur Länge des resezierten Darmstückes.

So können anscheinend kleinere Resektionen, die weniger als die Hälfte des Dünndarms betragen, allein durch strukturelle Veränderungen ausgeglichen werden, die sich in der Hyperplasie der Darmschleimhaut äußern. Histochemisch nachweisbare Veränderungen der Chemodifferenzierung sind normalerweise erst bei ausgedehnten Resektionen zu erwarten. Eine Ausnahme hiervon bildet die MAO, die schon bei $1/3$ Resektion eine ganz massive Zunahme ihrer Aktivität, vor allem im Colon ascendens, zeigt.

VIII. Zusammenfassung

Nach Darlegung der bisher bekannten adaptativen Veränderungen am Restdarm nach proximaler Dünndarmresektion werden die Ergebnisse der eigenen experimentellen Untersuchungen dargestellt. Nach proximaler Dünndarmresektion bei Ratten, die in einer I. Versuchsreihe etwa ein Drittel, in einer II. Versuchsreihe zwei Drittel des Dünndarms betraf, wurden an genau festgelegten Stellen folgende Enzyme histochemisch dargestellt und mit korrespondierenden Abschnitten bei nicht operierten Kontrolltieren verglichen:

G-6PDH, MAO, SDH, LDH und LAP.

Es konnten bei den Versuchstieren folgende Veränderungen festgestellt werden:

- 1.) Morphologisch: außer einer mäßiggradigen Vergrößerung des Lumens konnte eine auffallende Verlängerung und besonders Verschmälerung der Zotten beobachtet werden.
- 2.) G-6PDH: in der ersten Versuchsreihe ergaben sich keine Unterschiede der histochemischen Aktivität zwischen Versuchs- und Kontrolltieren bei korrespondierenden Darmabschnitten. In der zweiten Versuchsreihe war die histochemische Aktivität bei zwei Versuchstieren gegenüber den Kontrolltieren in allen Dünndarmabschnitten, außer im Duodenum, gering bis mäßig und im Colon ascendens bei allen Versuchstieren gering gesteigert.

- 3.) MAO: Sowohl in der I. als auch in der II. Versuchsreihe waren die Reaktionen der Versuchstiere gegenüber den Kontrolltieren im Restdarm deutlich verstärkt. Diese Unterschiede sind im untersten Ileum und noch deutlicher im Colon ascendens ausgeprägt.
- 4.) SDH, LDH, LAP: Sowohl in der I. als auch in der II. Versuchsreihe veränderte sich die topochemische Verteilung und die histochemische Aktivität im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht.

In der Diskussion werden die eigenen Ergebnisse mit den aus der Literatur bekannten Untersuchungen verglichen und die verschiedenen Mechanismen aufgezeigt, die nach Resektion eine Adaptation des Restdarms bewirken.

IX. Literaturverzeichnis

1. Alexandre, J.H.: Über die ausgedehnten Resektionen des Dünndarms. Synthese des Kolloquiums Paris-Lille 1969
Ann. Chir. 24, 515-598, (1970)
2. Althausen, T.L., R.K. Doig, K. Uyeyama and S. Weiden: Digestion and absorption after massive resection of the small intestine. II. Recovery of the absorptive function as shown by intestinal absorption tests in two patients and a consideration of compensatory mechanisms.
Gastroenterology 16, 126-134, (1950)
3. Altmann, G. and C.P. Leblond: Factores influencing villus size in small intestine of adult rats as revealed by transposition of intestinal segments.
Amer. J. of Anatomy 127, 15-36, (1970)
4. Bochkov, N.P.: Morphological and physiological changes in the small intestine of the dog after its partial resection.
Bull. Exper. Biol. Med. 46, 1261-65, (1958)
5. Bochkov, N.P.: Morphological changes in the jejunum and ileum of rats after wide resection of the small intestine.
Bull. Exper. Biol. Med. 47, 339-43, (1959)

6. Booth, C.C., K.T. Evans, T. Menzies and D.F. Street:
Intestinal hypertrophy following
partial resection of the small bowel
in the rat.
Brit. J. Surg. 46, 403-410, (1959)
7. Clathworthy, H.W., R. Saleeby and C. Lovingood:
Extensive small bowel resection in
young dogs: its affection growth
and development.
Surgery 32, 341-349, (1952)
8. Crane, R.K.: A concept of the digestive-absorptive
surface of the small intestine.
In: Handbook of physiology.
Hrsg. v. C.V. Code, Bd. V/6,
S. 2535-2542, Washington, 1968
9. Davison, A.N.: Physiological role of monoamine oxidase.
Physiol. Rev. 38, 729-747, (1958)
10. Dawson, J. and J. Pryse-Davies:
The distribution of certain enzym
systems in the normal human gastro-
intestinal tract.
Gastroenterology 44, 745-760, (1963)
11. Depadt, G., J.-C. Laurent et G. Lagache:
Le problème chirurgical des résections
massives du grêle. Étude expérimentale.
Ann. Chir. 24, 571-75, (1970)
12. Dowling, R.H.: Compensatory changes in intestinal
absorption.
Brit. Med. Bull. 23, 275-278, (1967)

13. Dowling, R.H. and C.C. Booth:
Structural and functional changes
following small intestinal resection
in the rat.
Clinical Science 32, 139-149, (1967)
14. Eder, M.:
Der histochemische Nachweis des Fer-
mentes Monoaminoxidase.
Beitr. Path. Anat. 117, 343-396,
(1957)
15. Eichholz, A.:
Fractions of the brush border.
Fed. Proc. 28, 30-34, (1969)
16. Flint, J.M.:
The effect of extensive resections
of the small intestine.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 23,
127-144, (1912)
17. Fric, P. and Zd. Lojda:
Enzymes of the human jejunal mucosa.
Acta Gastr.-Ent. Belg. 27, 528-530,
(1964)
18. Glenner, G.G., H.J. Burtner and G.W.J. Brown:
The histochemical demonstration of
monoamine oxidase activity by tetra-
zolium salb.
J. Histochem. Cytochem. 5, 591-600,
(1957)
19. Grennier, J.F., R. Crevoisier, G. Sava, J. Kachelhoffer
et A.-G. Weiss:
Les résections massives d'intestin
grêle, étude expérimentale de leurs
répercussions.
Ann. Chir. 23, 599-605, (1969)

20. Grennier, J.F., G. Sava et M. Gillet:

Les résections étendues de l'intestin grêle. Étude physio-pathologique.
Ann. Chir. 24, 537-44, (1970)

21. Hanson, W.R. and J.W. Osborne:

Epithelial cell kinetics in the small intestine of the rat 60 days after resection of 70 per cent of the ileum and jejunum.
Gastroenterology 60, 1087-97, (1971)

22. Haymond, H.E.:

Massive resection of small intestine: Analysis of 257 collected cases.
Surg. Gynec. Obstet. 61, 693-705, (1935)

23. Himmelhoch, S.R. and P. Karnowsky:

The histochemical demonstration of Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase activity.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 9, 573-581, (1961)

24. Hollender, L.F. et G. Sava:

Étude clinique des resections étendues de l'intestin grêle.
Ann. Chir. 24, 529-35, (1970)

25. Iwai, N.:

Histochemical studies of small and large bowels. Part 1: Some enzymatic activities of normal human and laboratory animals.
Jap. Arch. Intern. Med. 16, 227-241, (1969)

26. Jervis, H.R.: Enzymes in the mucosa of the small intestine of the rat, the guinea pig and the rabbit.
J. Histochem. Cytochem. 12, 692-699, (1963)
27. Jordan, P.H., J.R. Stuart and J.D. Briggs:
Radical small bowel resection.
Amer. J. Dig. Dis. 3,11, 823-843, (1958)
28. Jos, J., I. Frézal, I. Rey et M. Lamy:
Etude histochimique de la muqueuse intestinale chez l'enfant. I. La muqueuse duodéno-jejunale normale.
Ann. Histochem. 12, 155-164, (1967)
29. Karlson, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
6. Auflage, Stuttgart, 1967
30. Klein, U.E., H.C. Drube und H.T.H. Hansen:
Untersuchungen über Muster und Verteilung von Enzymen in der Schleimhaut des menschlichen Gastrointestinaltraktes.
II. Mitteilung
Klin. Wschr. 45, 95-101, (1967)
31. Koeberle, E.: Résection de deux mètres d'intestin grêle, suivie de guérison.
Bull. Acad. Med. 8, 128-131, (1881)
32. Larriev, H. et F. Adle:
Le traitement chirurgical des séquelles des résections massives du grêle.
Ann. Chir. 24, 568-569, (1970)

33. Lojda, Z., P. Fric, J. Jedl and J.v. Chremlik:
Cytochemistry of the human jejunal
mucosa in the norm and in malab-
sorption syndrome.
Current Topics in Pathology 52, 1-63,
Berlin, Heidelberg, New York, 1970
34. Nachlas, M.M., K.C. Tsoa, E. de Saura, C.S. Cheng and
A.M. Seligman:
Cytochemical demonstration of succine
dehydrogenase by the use of a new
p-nitrophenyl substituted ditetrazole.
J. Histochem. Cytochem. 5, 420-431,
(1957)
35. Nachlas, M.M., D. Crawford and A.M. Seligman:
The histochemical demonstration of
leucine aminopeptidase.
J. Histochem. Cytochem. 5, 264-276,
(1957)
36. Nachlas, M.M., D. Walker and A.M. Seligman:
A histochemical method for the
demonstration of diphosphopyridine
nucleotide diaphorase.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4,
29-38, (1958)
37. Nygaard, K.: Resection of the small intestine in rats.
Acta Chir. Scand. 132, 731-742, (1966)
38. Nygaard, K.: Gastro-intestinal motility after re-
sections and bypass-operations on the
small intestine in rats.
Acta Chir. Scand. 133, 653-663, (1967)

39. Pearse, A.G.E. and E.O. Riecken:
Histology and cytochemistry of the
small intestine, in relation to
absorption.
Brit. Med. Bull. 23, 217-222, (1967)
40. Porus, R.L.: Epithelial hyperplasia following small
bowel resection in man.
Gastroenterology 48, 753-775, (1965)
41. Proye, C. et M. Vankemmel:
Résections étendues du grêle chez
l'adulte.
Ann. Chir. 24, 516-524, (1970)
42. Pullan, J.M.: Massive intestinal resection.
Proc. Roy. Soc. Med. 51, 1, 31-37,
(1959)
43. Rassner, G., D. Petzoldt und O. Braun-Falco:
Zur quantitativen Bewertung histo-
chemischer Dehydrogenasen.
Histochem. 5, 70-77, (1965)
44. Reynell, P.C.: Small intestinal function in the rat
after massive resections.
Gastroenterology 31, 361-368, (1956)
45. Riecken, E.O., R.H. Dowling, C.C. Booth and A.G.E. Pearse:
Histochemical changes in the rat small
intestine associated with enhanced ab-
sorption after high bulk feeding.
Enzymol. Biol. Clin. 5, 231-244, (1965)

46. Rodgers, J.B. and W. Bochenek:
Localization of lipid re-esterifying
enzymes of the rat small intestine.
Effects of jejunal removal on ileal
enzyme activities.
Biochem. Biophys. Acta 202, 426-435,
(1970)
47. Rudolf, P. und U.E. Klein:
Histochemische Darstellung und Ver-
teilung der Glukose-6-Phosphatdehydro-
genase in normalen Rattenorganen.
Histochem. 4, 238-251, (1964)
48. Schäfer, A.:
Elektronenmikroskopische und enzym-
histochemische Untersuchungen zur
Struktur und Funktion der Darmschleim-
haut der Ratte unter orthologischen
und experimentell-pathologischen Be-
dingungen.
Habilitationsschrift, Mainz 1972
49. Senn, N.:
An experimental contribution to
intestinal surgery with special
reference to the treatment of
intestinal obstruction.
Ann. Surg. 7, 171-186, (1888)
50. Shnitka, S.H.:
Enzymatic histochemistry of gastro-
intestinal mucous membrane.
Fed. Proc. 19, 897-904, (1960)
51. Skala, J.:
Adaptation to resection of the small
intestine in the rat.
8th International Congress of Gastro-
enterology Prague 1968, p. 738

52. Skala, J. and V. Konradova:

Hypertrophy of the small intestine after its partial resection in the rat: Ultrastructure of the intestinal epithelium.

Amer. J. Dig. Dis. 14, 182-188, (1969)

53. Stahlgreen, L.H., G. Umana, R. Roy and J. Donnelly:

A study of intestinal absorption in dogs following massive small intestinal resection and insertion of an anti-peristaltic segment.

Ann. Surg. 156, 483-492, (1962)

54. Tilson, M.D., J.C. Cleveland and H.K. Wright:

A similar effect of jejunectomy on ileal mucosa in bypassed and normal ileum.

Surg. Forum 20, 401-402, (1969)

55. Tilson, M.D. and H.K. Wright:

An adaptive change in ileal Na-K-ATPase after jejunectomy or jejunal transposition.

Surgery 70, 421, (1971)

56. Thompson, W.R., R.V. Stephens, H.T. Randall and J.R. Bowen:

Use of the "Space Diet" in the management of a patient with extreme short bowel syndrome.

Amer. J. Surg. 117, 449-459, (1969)

57. Tuba, J.:

Enzymes of the intestinal mucosa.

Meth. Med. Res. 9, 310-325, (1961)

58. Vollrath, L.: Über die Entwicklung des Dünndarms der Ratte. Morphologische, histochemische und experimentelle Untersuchungen.
Z. Anat. Entwicklungsgesch. 41, 7-70, (1969)
59. Weinstein, L.D.: Enhanced intestinal absorption after small bowel resection in man.
Arch. Surg. 99, 560-562, (1969)
60. Weser, E. and M.H. Hernandez:
Studies of small bowel adaptation after intestinal resection in the rat.
Gastroenterology 60, 69-75, (1971)
61. Weser, E. and V. Po: Effect of small bowel resection in intestinal disaccharidase activity in the rat.
Clin. Res. 10, 295, (1968)
62. Wildegans, H.: Stoffwechselstörungen nach großen Dünndarmresektionen.
Deutsche med. Wochenschr. 51, 1558, (1925)
63. Wilmore, D.W. and S.J. Dudrick:
Effects of nutrition on intestinal adaptation following massive small bowel resection.
Surg. Forum 20, 398-400, (1969)

64. Wilmore, D.W., P.G. Holtzapple, S.J. Dudrick and J.J. Cerda:
Transport studies, morphological and
histochemical findings in intestinal
epithelial cells following massive
bowel resection.
Surg. Forum 22, 361-363, (1971)
65. Winawer, S.J. and N. Zamchek:
Pathophysiology of small intestinal
resection in man.
Progress in Gastroenterology,
Volume I, 339-356, (1969)
66. Zimmermann, H. Diskussionsbeitrag zu: Eder, M. (1959).
Histochemische Fermentnachweise. Ihre
Bedeutung in der Pathologie.
Verh. dtsh. Ges. Path. 42, 374-391,
(1959)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. A. Schäfer
für die Überlassung des Themas und seine Hilfsbereit-
schaft bei der Durchführung der Arbeit danken.

L e b e n s l a u f

Am 28.5.1942 wurde ich, Hildegard Anna Thekla Hultzsch, in Birkenfeld-Nahe als Tochter des Studienrats Hans Hultzsch und seiner Ehefrau Rose, geb. Stephani geboren. Meine Schulausbildung begann im Herbst 1948 in der evangelischen Volksschule Birkenfeld-Nahe und endete mit der am 10.3.1962 bestandenen Reifeprüfung am Staatlichen Neusprachlichen Gymnasium Birkenfeld-Nahe. Im Sommersemester 1962 begann ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz mit dem Medizinstudium und legte am 23.10.1963 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Im Herbst 1965 begann ich bei der Firma C.H. Boehringer-Sohn in Ingelheim als technische Assistentin und exmatrikulierte mich im Frühjahr 1966. Nach dreijähriger Tätigkeit in der biologischen Forschung nahm ich im Herbst 1968 das Medizinstudium wieder auf und legte am 15.7.1969 die ärztliche Vorprüfung an der Universität Mainz ab. Am 7.12.1972 bestand ich in Mainz die ärztliche Prüfung und bin seit dem 1.1.1973 als Medizinalassistentin im pathologischen Institut tätig.

